

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89655

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.09.71 (P. 150484)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

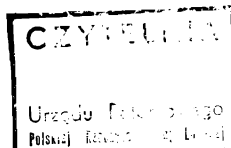
Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP

A61k 27/00

Int. Cl.².

A61K 47/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis,
Indiana (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób hamowania hydrolizy kwasu acetylosalicylowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób hamowania hydrolizy kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza sposób stabilizacji środków farmaceutycznych, zawierających kwas acetylosalicylowy i chlorowodorek d-propoksyfenu.

Określenie „chlorowodorek d-propoksyfenu” oznacza chlorowodorek kwasu α -d-4-dwumetyloamino-3-metylo-1,2-dwufenylo-2-butanolopropionowego.

Jednostkowe, łatwe do stosowania dawki środków, zawierających więcej, niż jeden składnik leczniczo czynny, są od dawna znane w praktyce farmaceutycznej. Wiele z nich zawiera jako jeden ze składników kwas acetylosalicylowy. Kwas acetylosalicylowy, w dalszej części opisu zwany aspiryną, jest środkiem uśmierzającym o niekwestionowanej wartości, stosowanym na całym świecie do łagodzenia cierpień związanych ze zwykłym bólem głowy, nerwobólami, zapaleniem nerwu, reumatyzmem i innymi chorobami. Aspiryna jest pospolitym składnikiem farmaceutycznych środków uśmierzających, a mieszaniny te są stosowane w leczeniu od dziesięcioleci.

Aspiryna nie ma zapachu i w stanie suchym jest trwała, lecz w obecności wilgoci hydrolizuje na kwas octowy i kwas salicylowy, przyjmując charakterystyczny zapach kwasu octowego. Nawet nieznaczny stopień hydrolizy aspiryny nadaje preparatom farmaceutycznym nieprzyjemny ostry zapach kwasu octowego, co psuje elegancję tych preparatów i zmniejsza ich tolerancję przez pacjentów. Zawartość w preparatach wolnego kwasu salicylowego powyżej 3% jest, według Farmakopei Stanów Zjednoczonych Ameryki /USP/ XVIII /19:”/, niedopuszczalna.

Wykazujący właściwości uśmierzające ból chlorowodorek d-propoksyfenu według op. pat. Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 728 779 (1955) znalazł szerokie zastosowanie do uśmierzania bólu, związanego z urazami, szczególnie dlatego, że nie wywołuje objawów przyzwyczajenia organizmu do leku. Od ponad dziesięciolecia w ogólnosiatowej sprzedaży znajduje się mieszanina chlorowodorku d-propoksyfenu, fenacetyny i kofeiny, znajdująca zastosowanie w uśmierzaniu wielu nieskomplikowanych objawów bólowych.

Mieszaniny aspiryny i chlorowodorku d-propoksyfenu, ewentualnie łącznie z innymi składnikami, a zwłaszcza mające postać jednostkowych dawek, zawartych w żelatynowych kapsułkach, są szczególnie podatne na hydrolizę i związane z tym przyjmowanie ostrego zapachu kwasu octowego, co sprawia, że stają się one

całkowicie nie do przyjęcia przez pacjentów. Jeden z takich wieloskładnikowych środków farmaceutycznych zawiera 40% aspiryny, 11,4% chlorowodoru d-propoksyfenu, 28,4% fenacetyny, 5,7% kofeiny i 14,5% skrobi. Inny znany środek zawiera 52,4% aspiryny, 10,5% chlorowodoru d-propoksyfenu i 37,1% kaolinu.

W powyższych środkach farmaceutycznych zawarta jest mieszanina aspiryny i chlorowodoru 4-propoksyfenu. Obecność chlorowodoru d-propoksyfenu zwiększa szybkość hydrolizy aspiryny i ilość produktów hydrolizy. Przyczyna tego zjawiska nie jest całkowicie jasna. Czyniono wiele prób zapobiegania hydrolizie takich, jak formowanie chlorowodoru d-propoksyfenu w oddzielne pastylki lub powlekanie aspiryny octanem celulozy, w celu rozdzielania obu składników. Żaden z tych sposobów nie dał w pełni zadowalających wyników.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu hamowania hydrolizy aspiryny, zwłaszcza w obecności chlorowodoru d-propoksyfenu.

Obecnie stwierdzono, że hydrolizę kwasu acetylosalicylowego w środkach farmaceutycznych, zawierających również chlorowodorek d-propoksyfenu, hamuje się lub zapobiega przez dodanie chlorowodoru związku o wzorze 1 lub 2, w których R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, II rzęd-butylowy, hydroksymetylowy, 1-hydroksyetylowy, karboksymetylowy, karboksy-/1-hydroksy/etylowy, aminobutylowy, metyloetioetylowy, merkaptometylowy, karboksy-/2-amino-etylo/dwutiometylowy, p-hydroksyfenylowy, benzylowy, indolilometylowy, guanidynopropylowy, imidazoilometylowy i ureidopropylowy, a R₁ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową.

Sposób według wynalazku dotyczy hamowania hydrolizy kwasu acetylosalicylowego w obecności chlorowodoru d-propoksyfenu za pomocą chlorowodoru naturalnego aminokwasu.

Związki stosowane w sposobie według wynalazku obejmują 23 naturalne aminokwasy zwane aminokwasami podstawowymi. Określenie „podstawowy” nie oznacza „niezbędny” jako przeciwieństwo zbędnego w zastosowaniu do wymagań pokarmowych człowieka, lecz dotyczy tych aminokwasów, które posiadają obie wymienione cechy i obejmuje następujące naturalne aminokwasy określone nazwą zwyczajową i naukową. Są to mianowicie glicyna, kwas 2-aminooctowy, alanina, kwas 2-aminoetanokarboksylowy-1, walina, kwas 2-amino-3-metylopropanokarboksylowy-1, norleucyna, kwas 2-aminopentanokarboksylowy-1, leucyna, kwas 2-amino-4-metylobutanokarboksylowy-1, izoleucyna, kwas 2-amino-3-metylobutanokarboksylowy-1, seryna, kwas 2-amino-3-hydroksyetanokarboksylowy-1, treonina, kwas 2-amino-3-hydroksypropanokarboksylowy-1, kwas asparaginowy, kwas aminobursztynowy, kwas glutaminowy, kwas 2-aminobutanodwukarboksylowy, kwas hydroksyglutaminowy, kwas 2-amino-3-hydroksybutanodwukarboksylowy, lizyna, kwas 2,6-dwuaminopentanokarboksylowy-1, metionina, kwas 2-amino-4-metylotioopropanokarboksylowy-1, cysteina, kwas 2-amino-3-merkaptioetanokarboksylowy-1, cystyna, kwas 3,3-dwutiobis/2-aminoetanokarboksylowy-1/, tyrozyna, kwas 2-amino-p-hydroksyhydrocynamonowy, fenyloalanina, kwas 2-amino-3-fenyloetanokarboksylowy-1, tryptofan, kwas 2-amino-3-indoliloetanokarboksylowy-1, arginina, kwas 2-amino-5-guanidynowalerianowy, histydyna, kwas 2-amino-3-/5-imidazolilo/etanokarboksylowy-1, cytrulina, kwas 2-amino-5-karbamidowalerianowy, prolina, kwas 2-pirolidynokarboksylowy, hydroksyprolina, kwas 4-hydroksy-2-pirolidynokarboksylowy.

Nazwa „naturalne aminokwasy” będzie używana w dalszej części opisu dla określenia wyżej wymienionej grupy związków.

Chlorowodorki naturalnych aminokwasów, stosowane w sposobie według wynalazku, wytwarza się w reakcji wyżej wymienionych aminokwasów z kwasem solnym, bądź w roztworze wodnym, bądź też etanolowym i oczyszcza się je przez krystalizację znanymi sposobami. W sposobie według wynalazku stosuje się zarówno dwu- jak i jednochlorowodorki kwasów dwuaminokarboksylowych, argininy, lizyny i cytruliny.

Naturalne aminokwasy, stosowane jako chlorowodorki w sposobie według wynalazku, występują w przyrodzie w formie L. Przeprowadzono syntezę mieszanin racemicznych DL aminokwasów i rozpoznano formę D. Wszystkie trzy formy występują w postaci chlorowodorków i jako chlorowodorki stosowane są w sposobie wynalazku. Forma L stanowi najdostępniejszą handlowo formę chlorowodorków naturalnych aminokwasów i jest korzystną odmianą podawaną dalej w przykładach.

Praktyczne stosowanie wynalazku wykazało, że ilość chlorowodoru aminokwasu wymagana dla zahamowania hydrolizy aspiryny zależy od ilości chlorowodoru d-propoksyfenu, zawartej w środku farmaceutycznym, np. w aspirynie z chlorowodorkiem d-propoksyfenu. Skuteczne zahamowanie hydrolizy osiąga się, dodając chlorowodorek naturalnego aminokwasu do zestawu farmaceutycznego w ilości około 5–13% wagowych w stosunku do ilości obecnego chlorowodoru d-propoksyfenu. Korzystnie stosuje się chlorowodorek naturalnego aminokwasu w ilości około 5–50% ilości obecnego chlorowodoru d-propoksyfenu. Chlorowodorek naturalnego aminokwasu, stosowany w sposobie według wynalazku, miesza się z innymi składnikami środka farmaceutycznego w dowolnym porządku, uzyskując skuteczne zahamowanie hydrolizy aspiryny. Korzystne jest dokładne wymieszanie chlorowodoru naturalnego kwasu z chlorowodorkiem d-propoksyfenu przed kolejnym wymieszaniem z aspi-

na. Szczególnie korzystnie w sposobie według wynalazku chlorowodorek naturalnego aminokwasu dokładnie miesza się i granuluje z chlorowodorkiem d-propoksyfenu łącznie z przydatnym farmaceutycznie rozpuszczalnikiem, w którym jeden ze składników jest zasadniczo rozpuszczalny, takim, jak woda, metanol, etanol, izopropanol, aceton, metyloetyloketon, metyloizobutyloketon, chloroform, chlorek metylenu, tróchloroetylen, tróchlorofluorometan, 1,2-dwuchloro-1,1,2,2-czterofluoroetan i podobne, zwłaszcza z etanolem, a następnie usuwa się rozpuszczalnik z roztworu przez odparowanie i wymieszanie wysuszonych granulek z aspiryną.

Wymieszanie chlorowodoru naturalnego aminokwasu, korzystnie w L-formie, ze środkiem, zawierającym aspirynę i chlorowodorek d-propoksyfenu, powoduje wielokrotne zmniejszenie szybkości hydrolizy aspiryny w obecności wilgoci.

Wybitnie korzystne zastosowanie chlorowodoru naturalnego aminokwasu dla zahamowania hydrolizy aspiryny osiąga się, wprowadzając zamiast składnika obojętnego takiego, jak skrobia, chlorowodorek kwasu L-glutaminowego do znanego środka farmaceutycznego. Otrzymuje się środek farmaceutyczny, zawierający 40% aspiryny, 11,4% chlorowodoru d-propoksyfenu, 28,4% fenacetyny, 5,7% kofeiny i 11,5% chlorowodoru kwasu L-glutaminowego. Prędkość hydrolizy aspiryny w otrzymanym środku zmniejszyła się o 70–90% w porównaniu z zestawem niestabilizowanym.

Gdy dwuchlorowodorek L-lizyny dodaje się w ilości około 18% zawartości chlorowodoru d-propoksyfenu w środku farmaceutycznym, zawierającym 52,4% aspiryny, 10,5% chlorowodoru d-propoksyfenu i 37,1% kaolinu, uzyskuje się środek farmaceutyczny, w którym zawartość chlorowodoru naturalnego aminokwasu wynosi około 2% całości, przy czym prędkość hydrolizy zmniejsza się ponad 50%.

Ewentualnie do środka farmaceutycznego, zawierającego aspirynę, chlorowodorek d-propoksyfenu i chlorowodorek naturalnego aminokwasu, dodaje się inne mieszające się składniki czynne i farmaceutyczne obojętne składniki, przy czym stwierdzono, że prędkość hydrolizy aspiryny ulega znacznemu zmniejszeniu w obecności chlorowodoru naturalnego aminokwasu.

Inne przydatne farmaceutyczne, rozpuszczalne w wodzie sole naturalnych aminokwasów takie, jak fosforan, siarczan i podobne można również skutecznie stosować dla hamowania hydrolizy aspiryny w zestawach farmaceutycznych, zawierających chlorowodorek d-propoksyfenu i aspirynę.

Następujące przykłady objaśniają przedmiot wynalazku.

Przykład I. Przygotowuje się zestawy farmaceutyczne, zawierające aspirynę i chlorowodorek d-propoksyfenu według następujących receptur i konfekcjonuje w postaci żelatynowych kapsułek. Napełnione kapsułki przechowuje się w temperaturze 50°C w ciągu czterech dni, po czym analizuje ich zawartość na obecność wolnego kwasu salicylowego sposobem podanym na stronie 607 N.FXIII (1970). Stwierdzoną zawartość kwasu salicylowego w % podaje tablica I.

Receptura A – aspiryna 227 g, fenacetyna 162 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, skrobia 84 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, przy czym każda kapsułka zawiera 570 mg środka.

Receptura B – aspiryna 227 g, fenacetyna 162 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, kaolin 64 g. Składniki miesza się w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, przy czym każda kapsułka zawiera 570 mg środka.

Receptura C – aspiryna 227 g, fenacetyna 162 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, chlorowodorek kwasu L-glutaminowego 84 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, przy czym każda kapsułka zawiera 570 mg środka.

Receptura D – aspiryna 227 g, fenacetyna 163 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, chlorowodorek kwasu L-glutaminowego 30 g, skrobia 54 g. chlorowodorek d-propoksyfenu i chlorowodorek kwasu L-glutaminowego miesza się razem w mieszalniku Hobarta w ciągu 5 minut, po czym dodaje się do mieszaniny proszków 10 ml etanolu i miesza dalej w ciągu 5 minut. Nawilżoną masę wyjmuje się z mieszalnika, przepuszcza przez sito nr 6 mesh /U.S./ i rozkłada na tacach. Etanol usuwa się podczas granulacji pod znacznie zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 25°C, w ciągu 2 godzin. Wysuszone granulki przesiewa się przez sito 16 mesh /U.S./ i umieszcza się w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym. Do tego mieszalnika wprowadza się pozostałe składniki i miesza razem w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki, wielkości 0, przy czym każda kapsułka zawiera 570 mg środka.

Receptura E – aspiryna 227 g, fenacetyna 162 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, chlorowodorek kwasu L-glutaminowego 30 g, kaolin 54 g. Składniki przetwarza się i łączy je, jak w recepturze D.

Receptura F – aspiryna 227 g, fenacetyna 162 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, chlorowodorek kwasu L-glutaminowego 15 g, skrobia 69 g. Składniki przetwarza się i łączy, jak w recepturze D.

Receptura G – aspiryna 227 g, fenacetyna 162 g, kofeina 32 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, chlorowodorek kwasu L-glutaminowego 15 g, kaolin 69 g. Składniki przetwarzają się i łączą, jak w recepturze D.

Tablica I

Wolny kwas salicylowy zawarty w środkach farmaceutycznych po czterodniowym przechowywaniu napełnionych kapsułek w temperaturze 50°C.

Receptura	Chlorowodorek d-propoksyfenu mg/kapsułkę	Chlorowodorek kwasu L-glutaminowego mg/kapsułkę	Chlorowodorek kwasu L-glutaminowego i d-propoksyfenu mg/kapsułkę	% wolnego kwasu salicylowego zawartego w środkach farmaceutycznych
A	65	brak	–	2,93
B	65	brak	–	2,28
C	65	84	129	0,67
D	65	30	46	0,25
E	65	30	46	0,30
F	65	15	23	0,55
G	65	15	23	0,66

Dane wskazują, że zmieszanie chlorowodoru kwasu L-glutaminowego z aspiryną i chlorowodorkiem d-propoksyfenu powoduje 3–10-krotne zmniejszenie prędkości hydrolizy aspiryny, mierzone ilością wolnego kwasu salicylowego, wydzielającego się w zestawie farmaceutycznym.

Przykład II. Wytwarza się środek farmaceutyczny, obejmujący aspirynę i chlorowodorek d-propoksyfenu, a zawierający odpowiednio po 84 mg w kapsułce chlorowodoru kwasu glutaminowego w formie D, DL i L. Kapsułki przechowuje się w temperaturze 50°C, w ciągu 4 dni, a następnie analizuje ich zawartość na obecność wolnego kwasu salicylowego sposobem, opisanym na stronie 607 N.EXIII (1970). Tablica 2 pokazuje zawartość procentową stwierdzonego kwasu salicylowego.

Tablica II

Zawartość kwasu salicylowego w środkach farmaceutycznych po czterodniowym przechowywaniu napełnionych kapsułek w temperaturze 50°C.

Aspiryna mg/kapsułkę	Chlorowodorek d-propoksyfenu mg/kapsułkę	Chlorowodorek kwasu glutaminowego mg/kapsułkę	Użyta forma kwasu glutaminowego mg/kapsułkę	% wolnego kwasu salicylowego w środkach farmaceutycznych
227	65	brak	–	2,93
227	65	brak	–	2,28
227	65	84	L-postać	0,67
227	65	84	DL-postać	1,47
227	65	84	D-postać	1,25

Dane zawarte w tablicy 2 wskazują, że wszystkie trzy formy chlorowodoru kwasu glutaminowego skutecznie hamują hydrolizę aspiryny w obecności chlorowodoru d-propoksyfenu, przy czym postać L wykazuje największą skuteczność, mierzoną zmniejszeniem ilości wolnego kwasu salicylowego, zawartego w zestawie farmaceutycznym, w którym chlorowodorek kwasu glutaminowego był jednym ze składników.

Przykład III. Wytwarza się środek farmaceutyczny, zawierający aspirynę, chlorowodorek d-propoksyfenu i dwuchlorowodorek L-lizyny, według następujących receptur, po czym napełnia się otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki. Napełnione kapsułki przechowuje się w temperaturze 50°C w ciągu 4 dni, po czym analizuje ich zawartość na obecność wolnego kwasu salicylowego sposobem, opisanym na stronie 607 N.EXIII (1970). Tablica podaje stwierdzoną zawartość procentową kwasu salicylowego.

Receptura H – aspiryna 325 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, skrobia 230 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, a każda kapsułka zawiera 620 mg środka.

Receptura J – aspiryna 325 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, skrobia 328 g, dwuchlorowodorek L-lizyny 2 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, a każda kapsułka zawiera 620 mg środka.

Receptura K – aspiryna 325 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, skrobia 226 g, dwuchlorowodorek L-lizyny 4 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, a każda kapsułka zawiera 620 mg środka.

Receptura L – aspiryna 325 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, skrobia 224 g, dwuchlorowodorek L-lizyny 6 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, a każda kapsułka zawiera 620 mg środka.

Receptura M – aspiryna 325 g, chlorowodorek d-propoksyfenu 65 g, skrobia 218 g, dwuchlorowodorek L-lizyny 12 g. Składniki miesza się razem w laboratoryjnym mieszalniku wstęgowym w ciągu 15 minut, po czym napełnia otrzymanym środkiem żelatynowe kapsułki wielkości 0, a każda kapsułka zawiera 620 mg środka.

Tablica III

Zawartość wolnego kwasu salicylowego w środkach farmaceutycznych po czterodniowym przechowywaniu napełnionych kapsułek w temperaturze 50°C.

Receptura	Chlorowodorek d-propoksyfen mg/kapsułkę	Dwuchlorowodorek L-lizyny mg/kapsułkę	Dwuchlorowodorek L-lizyny jako % chlorowodorku d-propoksyfenu	% wolnego kwasu salicylowego zawartego w środkach farmaceutycznych
H	65	brak	—	1,96
J	65	2	3,08	1,56
K	65	4	6,15	1,22
L	65	6	9,23	1,05
M	65	12	18,46	0,81

Dane wskazują, że dodatek dwuchlorowodorku L-lizyny do środka farmaceutycznego, zawierającego aspirynę i chlorowodorek d-propoksyfenu wywiera istotny wpływ na prędkość hydrolizy aspiryny, mierzoną ilością wydzielającego się wolnego kwasu salicylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób hamowania hydrolizy kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza w środkach farmaceutycznych, zawierających kwas acetylosalicylowy i chlorowodorek d-propoksyfenu, to znaczy chlorowodorek kwasu α -d-4-dwumetylo-1,2-dwufenilo-2-butanolopropionowego, z n a m i e n n y t y m, że do wymienionego środka farmaceutycznego dodaje się chlorowodorek związku o ogólnym wzorze 1 lub 2, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, II-rzęd.-butylowy, hydroksymetylowy, 1-hydroksyetylowy, karboksymetylowy, karboksy-/1-hydroksy/etylowy, aminobutylowy, metylotioetylowy, merkaptometylowy, karboksy-/2-aminoetylo/dwutiometylowy, p-hydroksyfenylowy, benzyłowy, indoliometylowy, guanidynopropylowy, imidazoilometylowy i ureidopropylowy, a R₁ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową.

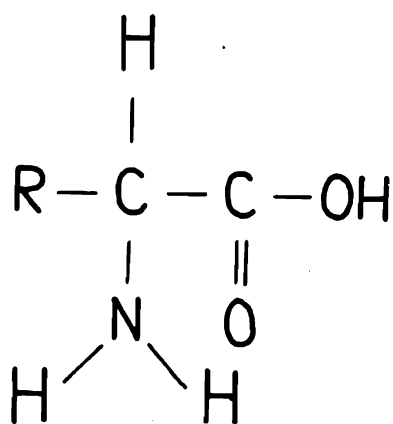
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że do środka farmaceutycznego dodaje się chlorowodorek związku o wzorze ogólnym 1 lub 2 w ilości około 5–13% wagowych w stosunku do ilości chlorowodorku d-propoksyfenu w wymienionym środku farmaceutycznym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że chlorowodorek związku o wzorze ogólnym 1 lub 2 miesza się dokładnie z chlorowodorkiem d-propoksyfenu przed dodaniem do środka farmaceutycznego.

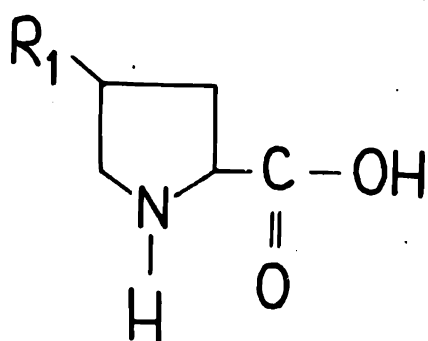
4. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że chlorowodorek d-propoksyfenu granuluje się razem, stosując dopuszczalny farmaceutycznie rozpuszczalnik, następnie rozpuszczalnik odparowuje się, a wysuszone granulki dodaje do środka farmaceutycznego.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się chlorowodorek kwasu L-glutaminowego.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się dwuchlorowodorek L-lizyny.



Wzór 1



Wzór 2